

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 04 OCT 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P144902PC-La	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/09354	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22.08.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23.08.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N33/569		
Anmelder DEUTSCHES RHEUMA-FORSCHUNGSZENTRUM BERLIN et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 22.03.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 01.10.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Hoesel, H Tel. +49 89 2399-8693 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-27 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-14 eingegangen am 12.08.2004 mit Schreiben vom 12.08.2004

Zeichnungen, Blätter

1/3-3/3 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung,

☒ Ansprüche Nr. 11,12 hinsichtlich IA

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 11,12 hinsichtlich IA beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1 - 10

Nein: Ansprüche 11 - 14

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 1 - 10

Nein: Ansprüche 11 - 14

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-10, 13, 14

Nein: Ansprüche:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/09354

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Es wurden folgende Dokumente berücksichtigt:

D1: WO99/58977

D2: BERNER B ET AL, ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, Bd. 59,
.2000, Seiten 190-195,

D3: SCHOENBECK U ET AL: INT. J. BIOCHEM. CELL BIOL., Bd. 32, Nr. 7, Juli
2000, Seiten 687-693

D4: VALMORI D ET AL: CANCER RES., Bd. 59, Nr. 9, 1999, Seiten 2167-2173

SEKTION III:

1. Die Ansprüche 11 und 12 beziehen sich hinsichtlich des zweiten Teiles ("und für zelluläre Therapien... eingesetzt werden") auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

SEKTION V:

2. Nächstliegender Stand der Technik für die Ansprüche 1 - 10:
D1 offenbart ein Verfahren zur Anreicherung von "Effektorzellen" als Vorläuferpopulation für die Selektion von aktivierten T-Zellen. Unter anderem wird die positive Selektion mittels CD154 ("CD40L") spezifischer Antikörper genannt (s. D1, S. 26, Z. 8 - 20, s. 27, Z. 19 - 24). Notwendigerweise enthält eine derartig selektierte Effektorzellpopulation unter anderem aktivierte, antigenspezifische T-Lymphozyten. Weitere Selektionschritte auf z.B. Expression von CD4 oder CD8 sind ebenfalls offenbart.

D2 offenbart den Nachweis von CD154 exprimierenden CD4⁺ T-Zellen in unterschiedlichen Patientengruppen auf Basis von Durchflusszytometrie S. 191, Sp. 2, Z. 9 - 64). Die in RA Patienten beobachtete erhöhte CD40L Expression wird dem erhöhten Anteil an aktivierten T-Lymphozyten zugeschrieben (S. 194, Sp. 1, Z. 28 - 31 und Sp. 2, Z. 50 - 58).

3. Keines der Dokumente erwähnt die zusätzliche Verwendung von CD40/CD154 Systeminhibitoren zur Aufreinigung oder dem Nachweis von aktivierten T-Zellen oder legt diese nahe.

Die Ansprüche 1 - 10 erfüllen daher die Erfordernisse der Artikel 33(2) und (3) PCT.

4. Die Ansprüche 11 - 14 sind als "two-step-process claims" abgefaßt. Es wird hierbei versucht, zwei unterschiedliche und für gewöhnlich nicht miteinander vereinbare Verfahrenskategorien zu verbinden (Verfahren zur Herstellung eines Produkts mit der Verwendung dieses Produktes). Im vorliegenden Fall führt das Herstellungsverfahren wie in den Ansprüchen 1 - 3 bzw. 4 - 7 generell beschrieben, nicht notwendigerweise zu einem neuen Produkt; es führt je nach Ausführungsart (Auftrennungsparameter, Inkubationsszeit) lediglich zu einer Teilanreicherung von aktivierten, antigenspezifischen T-Zellen oder deren Subpopulationen (weitere Separationsschritte sind anspruchsgemäss nicht ausgeschlossen). Da Herstellungsverfahren bzw die Verwendung gemäß der Ansprüche 1 - 10 bilden somit keinen technisch limitierenden Beitrag für das Produkt selbst und dessen beabsichtigte Verwendungen.

Die Ansprüche 11 - 14 sind somit nicht klar (Art. 6 PCT).

Die Verwendung von angereicherten, aktivierten T-Zellen, bzw. Subpopulationen davon (CD4+, CD8+), z.B. für die Krebstherapie oder zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen ist aus D1 und D4 bekannt (D1, S. 40, Z. 14 - S. 41, Z. 21, Ansprüche 51, 52 54; D4, Zusammenfassung, S. 59, S. 1, Z. 11 - 17).

Die anspruchsgemässen Verwendungen unterscheiden sich vom Stand der Technik gemäß D1 und D4 lediglich in für die Anspruchskategorie irrelevanten Merkmalen, d.h. in der Art der T-Zellselektion, nicht jedoch hinsichtlich der therapeutisch eingesetzten Zellpopulation (aktivierte, antigenspezifische T-Zellen).

Die Ansprüche 11 -14 werden daher auch unter Berücksichtigung der von der Anmelderin vorgebrachten Argumente nicht als neu angesehen (Art. 33(2) PCT)

5. Für die Beurteilung der Frage, ob die Ansprüche 11 und 12 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die

Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

geänderte
Patentansprüche

1. Verwendung von CD154 und eines CD40/CD154-Systeminhibitors zum Nachweis und/oder zur Isolierung von Antigen-spezifischen T-Lymphozyten.
2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
als T-Lymphozyten CD4⁺ und/oder CD8⁺ T-Lymphozyten nachgewiesen und/oder isoliert werden.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass
inflammatorische, antinflammatorische, regulatorische
und/oder suppressive T-Lymphozyten nachgewiesen und/oder isoliert werden.
4. Verfahren zum Nachweis und/oder Isolierung von Antigen-spezifischen T-Lymphozyten in einer Suspension nach Aktivierung mit einem Antigen, wobei die Suspension mit einem CD40/CD154 Systeminhibitor in Kontakt gebracht wird, CD154 intra- oder extrazellulär bestimmt und die CD154 aufweisenden Zellen detektiert und/oder separiert werden.
5. Verfahren nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, dass
als T-Lymphozyten CD4⁺ und/oder CD8⁺ T-Lymphozyten nachgewiesen und/oder isoliert werden.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5,
dadurch gekennzeichnet, dass

als CD40/CD154 Systeminhibitor ein anti-CD40-Antikörper, ein anti-CD154-Antikörper, CD40 oder CD154 blockierende Substanzen, ein Sekretionsinhibitor und/oder Endozytoseinhibitor verwendet werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Sekretionsinhibitor und/oder Endozytoseinhibitor Brefeldin A und/oder Monsensin verwendet werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass CD154 intrazellulär oder extrazellulär in fixierten Zellen detektiert wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass CD154 intrazellulär oder extrazellulär auf vitalen Zellen detektiert wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die T-Lymphozyten isoliert und/oder separiert werden, die kein definiertes Zytokinmuster aufweisen.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass inflammatorische, antinflammatorische, regulatorische und/oder suppressive T-Lymphozyten nachgewiesen und/oder isoliert werden und für zelluläre Therapien zur präventiven oder kausalen Behandlung von infektiösen, allergischen, inflammatorischen, malignen und/oder autoimmunen Erkrankungen eingesetzt werden.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass inflammatorische, antinflammatorische, regulatorische und/oder suppressive T-Lymphozyten nachgewiesen und/oder isoliert werden und für zelluläre Therapien zur präventiven oder kausalen Behandlung von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe umfassend rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, systemischen Lupus erythematosus, Sklerodermie, Vaskulitiden, reaktive Arthritis, ankolysierende Spondylitis, Uveitis, Morbus Crohn und/oder Diabetes eingesetzt werden.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, dass inflammatorische, antinflammatorische, regulatorische und/oder suppressive T-Lymphozyten mittels CD154 und einem CD40/CD154-Systeminhibitor nachgewiesen und/oder isoliert werden und zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von infektiösen, allergischen, inflammatorischen, malignen und/oder autoimmunen Erkrankungen verwendet werden.

14. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch
Dadurch gekennzeichnet, dass
die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, systemischen Lupus erythematosus, Sklerodermie, Vaskulitiden, reaktive Arthritis, ankolysierende Spondylitis, Uveitis, Morbus Crohn und/oder Diabetes eingesetzt werden.